

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Саржевского Владислава Олеговича
на диссертационную работу Лаберко Александры Леонидовны

на тему

"Оптимизация технологии трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при первичных иммунодефицитах у детей", представленной на соискание
ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.28. –

Гематология и переливание крови, 3.2.7. – Иммунология

Актуальность темы диссертации

Первичные иммунодефициты (ПИД) – гетерогенная группа редких заболеваний, характеризующихся врожденными дефектами иммунитета. В ряде случаев аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является единственным методом, позволяющим добиваться оптимальных результатов лечения. С учетом редкости и гетерогенности заболевания подходы к выполнению ТГСК при ПИД остаются в целом не разработанными и в большинстве случаев опираются на опыт конкретного трансплантационного центра. Развитие метода ТГСК как такового ставит вопросы о возможности и целесообразности использования новых трансплантационных методик и в контексте ПИД. Четких ответов на эти вопросы нет. Также очень важным аспектом является организация медицинской помощи в России указанной категории пациентов. Отсутствие информации о потребности трансплантационных коек для лечения ПИД не позволяют проводить соответствующее планирование и логистику маршрутизации пациентов с ПИД и показаниями для выполнения ТГСК. В свете вышесказанного тема диссертации является актуальной и своевременной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Диссертационная работа Лаберко Александры Леонидовны является оригинальным научным трудом, в котором последовательно решены

поставленные научные задачи и полностью достигнута цель исследования - оценка трансплантационной активности, эффективности и основных факторов риска аллогенных ТГСК при ПИД и оптимизация технологии данной терапии у детей с различными формами ПИД в Российской Федерации.

Автором диссертации для выполнения поставленных задач был проанализирован массив данных, охватывающий программу ТГСК для лечения ПИД в масштабах Российской Федерации. Для этого была использована информация, полученная из Национального регистра ПИД в России. Кроме того, с целью оценки выживаемости и риска осложнений ТГСК была выделена однородная группа более чем 300 пациентов с ПИД, получивших ТГСК с 2012 по 2020 годы.

Группы пациентов в исследовании были сопоставимы по количеству анализируемых случаев, возрасту больных, клиническим характеристикам, проводимому лечению и длительности наблюдения, что позволяет считать достоверными выявленные различия. Для статистической обработки данных была применена современные статистические программы, были правильно выбраны модули анализа данных.

Автором диссертации был проведен глубокий анализ полученных результатов исследований в контексте современных взглядов на подходы к выполнению ТГСК при ПИД. Научные положения и выводы о дефиците трансплантационных коек для пациентов с ПИД, о различиях в показателях общей выживаемости, риске осложнений и структуре смертности при различных формах ПИД, о факторах, ассоциированных со снижением выживаемости пациентов с ПИД, логически вытекают из результатов работы. Разработка индекса коморбидности ПИД базируется на достаточном объеме информации о пациентах при использовании адекватного статистического модуля.

Рекомендации по практическому применению результатов исследования полностью базируются на сделанных автором выводах.

В диссертационном исследовании выявлены новые практические аспекты, связанные с расчетом потребности коек для ТГСК при ПИД, особенностями

осложнений аллогенной ТГСК в зависимости от вида ПИД и специфики заболевания в контексте первичного иммунного дефекта. Впервые был разработан индекс коморбидности, оценивающий риск посттрансплантационной летальности пациентов с ПИД детского возраста. Были также получены новые данные, касающиеся использования треосульфана, TCR $\alpha\beta$ + / CD19+ деплеции трансплантата, использования гаплоидентичного донора при выполнении трансплантации у пациентов с ПИД.

Значимость для науки и практики результатов диссертации и конкретные пути их использования

Научная значимость исследования определяется спектром полученных данных, касающихся использования ТГСК при ПИД. Проанализированные в диссертационном исследовании новые данные позволяют более полно представить концептуальный подход к лечению ПИД с различными патогенетическими особенностями.

С практической точки зрения диссертационная работа обогащает клиническую деятельность в вопросах выбора донора для аллогенной трансплантации ГСК, целесообразности применения треосульфана в режимах кондиционирования, TCR $\alpha\beta$ + / CD19+ деплеции трансплантата и осложнений аллогенной ТГСК с учетом специфики первичного иммунного дефекта.

По результатам работы был предложен новый индекс коморбидности, позволяющий оценить риск посттрансплантационной летальности пациентов с ПИД детского возраста. Оценка и учет этого показателя в клинической практике может позволить планировать подготовку к трансплантации и соответствующую терапию вероятных посттрансплантационных осложнений.

В целом, результаты, полученные автором, являются новыми научными знаниями в области гематологии и иммунологии с перспективой их использования в научно-исследовательской работе, практическом здравоохранении и в медицинской образовательной сфере.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению

Диссертационная работа Лаберко Александры Леонидовны является завершенным научным трудом, выполнена в классическом стиле и изложена на 283 страницах машинописного текста. Текст диссертации состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Работа иллюстрирована 36 таблицами и 32 рисунками. Библиография включает 224 источника.

Во введении представлена актуальность проблемы и степень разработанности темы исследования, четко сформулированы цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость.

В обзоре литературы автором подробно освещены аспекты, касающиеся классификации и эпидемиологии первичных иммунодефицитов, принципы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при ПИД, факторы риска и показания к ТГСК при ПИД.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» автор представил дизайн исследования и дал характеристику двух групп пациентов с ПИД: группа для изучения трансплантационной активности при ПИД в РФ (1-я группа) и группа для оценки риска осложнений ТГСК и влияния факторов заболевания на результаты ТГСК в группах ПИД (2-я группа).

Описаны методы диагностики ПИД и осложнений заболевания, дана методика проведения ТГСК. Отражены также методы статистической обработки полученных результатов.

В главе, посвященной результатам собственных исследований, автором подробно и наглядно описаны данные, полученные в ходе выполнения работы. Четко и структурно отражены такие разделы исследования, как анализ

эффективности ТГСК в различных группах ПИД, влияние факторов основного заболевания на результаты ТГСК, разработка индекса коморбидности для пациентов с ПИД, влияние факторов методики трансплантации на результаты ТГСК, оценка активности аллогенных ТГСК при ПИД в РФ с расчетом дефицита трансплантационных коек.

В главе «Обсуждение результатов» соискатель обобщает и анализирует полученные результаты, сопоставляя их с данными литературы.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По материалам диссертации опубликовано 39 научных работ, 28 из которых входит в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, определенных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертаций, которые в полной мере отражают основные положения диссертации и соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертации.

Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации

Основные положения диссертационного исследования изложены в автореферате на 45 страницах машинописного текста, дополненного иллюстрациями в виде таблиц и рисунков. В автореферате в сжатой форме отражены основные результаты исследования, обоснованы ключевые положения и выводы работы. Содержание автореферата соответствует сути диссертационного исследования.

Вопросы:

1. В исследовании было показано, что риск развития острой и хронической РТПХ в группе пациентов, получивших TCR $\alpha\beta$ + / CD19+ деплецию трансплантата, был существенно ниже, чем у пациентов, получивших

другие типы трансплантата. Но выживаемость в группах была схожей. С учетом полученных данных, для какой группы пациентов с ПИД TCR $\alpha\beta$ + / CD19+ деплеция трансплантата является с Вашей точки зрения обязательной?

2. В исследовании была определена расчетная потребность в дополнительных трансплантационных койках для ПИД в Российской Федерации. Какие ещё наиболее важные организационные сложности, кроме дефицита трансплантационных коек, требуют рассмотрения и решения?

Заданные вопросы позволяют более широко раскрыть тему исследования и не сказываются на его общей положительной оценке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Лаберко Александры Леонидовны на тему: "Оптимизация технологии трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при первичных иммунодефицитах у детей", представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.28. – Гематология и переливание крови, 3.2.7. – Иммунология, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором решена актуальная поставленная задача по оценке трансплантационной активности, эффективности и основных факторов риска аллогенных ТГСК при ПИД и оптимизация технологии данной терапии у детей с различными формами ПИД в Российской Федерации, что имеет существенное значение для гематологии и иммунологии.

По актуальности темы, методическому уровню проведенных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Федоровой Людмилы Валерьевны полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук согласно п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением

Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013г. (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21 апреля 2016г., №1168 от 01 октября 2018г.), а ее автор Лаберко Александра Леонидовна достойна присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.28. – Гематология и переливание крови, 3.2.7. – Иммунология.

Заместитель главного врача стационара по онкологии,
Профессор кафедры гематологии и клеточной терапии
Института усовершенствования врачей
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
(3.1.28. Гематология и переливание крови)

09 января 2025г



В.О. Саржевский

Подпись д.м.н., профессора Саржевского Владислава Олеговича заверяю:

Заместитель генерального директора по научной и
образовательной деятельности ФГБУ «НМХЦ им.
Н.И. Пирогова» Минздрава России, к.м.н.



А.А. Пулин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д.70.

Тел. +7 (499)464-49-54, +7 (495) 465-33-55, e-mail: info@pirogov-center.ru

СВЕДЕНИЯ
об официальном оппоненте

по защите диссертационной работы Лаберко Александры Леонидовны на тему "Оптимизация технологии трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при первичных иммунодефицитах у детей", представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.28. – Гематология и переливание крови, 3.2.7. – Иммунология

Ф.И.О.	Год рождения, гражданство	Место основной работы, должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, по кафедре)	Шифр специальности и отрасль науки, представляемой в диссертационном совете	Основные работы, опубликованные в рецензируемых журналах за последние 5 лет
1	2	3	4	5	6	7
Саржевский Владислав Олегович	1973 РФ	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель главного врача по онкологии, профессор кафедры	Доктор медицинских наук 3.1.28. Гематология и переливание крови	Профессор	3.1.28. Гематология и переливание крови	1. Саржевский В.О., Мамедова А.А., Мочкин Н.Е., Демина Е.А., Спорник А.А., Самойлова А.А., и др. // Комбинация Nivo-DHAP с последующей высокодозной химиотерапией и трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением классической лимфомы Ходжкина: результаты многоцентрового проспективного клинического исследования (ClinicalTrials.gov, NCT04091490). Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2024. – Т. 17. – № 1. – С. 1-10.

		<p>гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей</p>			<p>2. Минаев М.С., Перфилова Е.А., Дьяконов Д.А., Росин В.А., Минаева Н.В., Ванеева Е.В., Чагорова Т.В., Парамонов И.В., Саржевский В.О., Коновалов Д.М., и др. // CD20-позитивные В-лимфоциты в реактивном микроокружении опухоли как независимый иммуногистохимический фактор прогноза при нодулярном склерозе классической лимфомы Ходжкина. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2024. – Т. 17. – № 2. – С. 166-172.</p> <p>3. Нестерова Е.С., Сайдуллаева А.Ф., Шерстнев Д.Г., Шелехова Т.В., Клиточенко Т.Ю., Хусаинова Г.Н., Лысенко И.Б., Лялина И.С., Демченкова М.В., Орлова С.А., Пройдаков А.В., Бетророва М.В., Фадеева Н.В., Гофман А.А., Марченко Я.М., Волошин С.В., Пашнева Е.А., Саржевский В.О., Бабичева А.Р., Бондарева И.Б., и др.// Эффективность и безопасность применения препарата эмпэгфилграстим (Экстимия®, БИОКАД) у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию: результаты второго промежуточного анализа многоцентрового ретроспективно-проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования LEGERITY. Современная онкология. –</p>
--	--	--	--	--	---

					<p>2023. – Т. 25. – № 4. – С. 422-431.</p> <p>4. Спорник А.А., Васильев Н.С., Самойлова А.А., Мамедова А.А., Богатырев В.С., Смирнова Е.Г., Банникова А.А., Рукавицын А.А., Шорохов Н.С., Мочкин Н.Е., Саржевский В.О., Демина Е.А., Мельниченко В.Я. и др. // Первичная профилактика нейтропении эмпэгфилграстимом у пациентов с распространенными стадиями классической лимфомы Ходжкина, получавших интенсивную химиотерапию первой линии по модифицированной программе 6 циклов EACODD-14 в рамках протокола «ЛХ-Россия-1». Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2023. – Т. 16. – № 4. – С. 370-379.</p> <p>5. Мочкин Н.Е., Саржевский В.О., Протопопова Ю.В., Демина Е.А., Мельниченко В.Я., Богатырев В.С. и др.// Оценка безопасности проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных кроветворных стволовых клеток после терапии PD-1-ингибиторами при рецидивах и резистентном течении классической лимфомы Ходжкина. Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68. – № 3S. – С. 148-149.</p>
--	--	--	--	--	---

						6. Мамедова А.А., Мочкин Н.Е., Саржевский В.О., Дёмина Е.А., Богатырев В.С., Спорник А.А., и др.// Комбинированная иммунохимиотерапия у больных рефрактерной/рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина как лечение 2-й линии перед аутологичной трансплантацией кроветворных стволовых клеток (предварительные результаты). – Онкогематология. – 2022. – Т. 17. – № 3. – С. 40-47.
--	--	--	--	--	--	--

Не являюсь членом экспертного совета ВАК.
На обработку персональных данных согласен.

Заместитель главного врача стационара по онкологии,
Профессор кафедры гематологии и клеточной терапии
Института усовершенствования врачей
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
доктор медицинских наук (3.1.28. Гематология и переливание крови), профессор

В.О. Саржевский

16 октября 2022 г.

Подпись д.м.н., профессора Саржевского Владислава Олеговича заверяю:

Заместитель генерального директора по научной и образовательной деятельности ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, к.м.н.

А.А. Пулин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д.70.
Тел. +7 (499)464-49-54, +7 (495) 465-33-55, e-mail: info@pirogov-center.ru

